

日 本 国 特 許  
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 02 MAY 2003 150403	
WIPO	PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年 4月16日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-112864

[ ST.10/C ]: [ JP2002-112864 ]

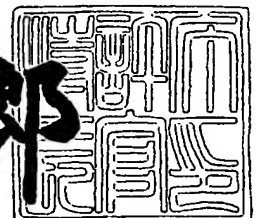
出 願 人  
Applicant(s): 田辺製薬株式会社

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 3月14日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3017409

【書類名】 特許願

【整理番号】 A00-4812

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/00

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県西宮市西宮浜4丁目10番1-412号

    【氏名】 伊藤 隆弘

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府高槻市上土室3丁目15番103-102号

    【氏名】 成澤 真治

【特許出願人】

    【識別番号】 000002956

    【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100076923

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 箕浦 繁夫

    【電話番号】 06-6300-2726

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 016322

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

    【包括委任状番号】 9707174

【プルーフの要否】 要

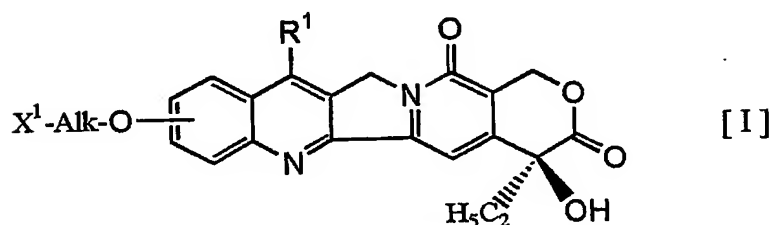
【書類名】 明細書

【発明の名称】 カンプトテシン誘導体含有水性製剤及びそれを凍結乾燥してなる医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 [I] :

【化1】



(式中、 $R^1$ は置換または非置換低級アルキル基、 $X^1$ は式： $-NHR^2$  ( $R^2$ は水素原子または低級アルキル基を表す) または $-OH$ で示される基、 $Alk$ は酸素原子が介在していることもある炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖アルキレン基を表す)

で示される化合物とカルボキシル基を有する多糖類とがアミノ酸またはペプチドを介して結合してなるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を含有してなる水性製剤であって、 $pH$ が5以上8以下に調整されてなる水性製剤

【請求項2】 クエン酸、クエン酸アルカリ金属、酢酸、酢酸アルカリ金属及びリン酸二水素アルカリ金属から選ばれる1種又は2種以上の緩衝剤を配合してなる請求項1記載の水性製剤。

【請求項3】 クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウム及びリン酸二水素ナトリウムから選ばれる1又は2種以上の緩衝剤を配合してなる水性製剤であって、当該製剤中の緩衝剤のイオン強度が0.2以下である請求項2記載の水性製剤。

【請求項4】  $pH$ が5以上7.5以下に調整されてなる請求項1乃至3のいずれか一に記載の水性製剤。

【請求項5】  $pH$ が5以上7以下に調整されてなる請求項1乃至3のいずれか一に記載の水性製剤。

【請求項 6】 pH が 6 以上 7 以下に調整されてなる請求項 1 乃至 3 のいずれか一に記載の水性製剤。

【請求項 7】 カンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を 1 % 乃至 2 0 % 含有してなる請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 に記載の水性製剤。

【請求項 8】 安定化剤および賦形剤から選ばれる 1 以上の製剤用添加物を更に含有してなる請求項 1 乃至 7 のいずれか一に記載の水性製剤。

【請求項 9】 炭酸アルカリ金属および炭酸水素アルカリ金属から選ばれる 1 種以上の安定化剤、および乳糖、マンニトール、ショ糖、マルトース、トレハロースおよびデキストランから選ばれる 1 種以上の賦形剤を更に配合してなる請求項 1 乃至 8 のいずれか一に記載の水性製剤。

【請求項 1 0】 塩化アルカリ金属、塩化アルカリ土類金属及び硫酸アルカリ金属から選ばれる 1 以上の塩が更に配合されてなる請求項 1 乃至 9 のいずれか一に記載の水性製剤。

【請求項 1 1】  $R^1$  が非置換低級アルキル基であり、 $X^1$  がアミノ基であり、 $A_{1k}$  が炭素数 1 乃至 6 個の酸素原子が介在しない直鎖アルキレン基であり、多糖類がカルボキシル基を有するデキストランまたはプルランであり、ペプチドが 2 ～ 5 個のアミノ酸からなるペプチドである請求項 1 記載の水性製剤。

【請求項 1 2】 一般式 [I] において、基  $R^1$  がエチル基であり、式： $X^1-A_{1k}-O-$  で示される基がカンプトテシン骨格の 1 0 位に結合した 3-アミノプロピオニルオキシ基であり、ペプチドがグリシルーグリシルーLもしくはD-フェニルアラニルーグリシン、グリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシルーグリシルーグリシルーグリシン、LもしくはD-フェニルアラニルーグリシン或いはLもしくはD-ロイシルーグリシンであり、多糖類がカルボキシル基を導入したデキストランである請求項 1 1 記載の水性製剤。

【請求項 1 3】 ペプチドがグリシルーグリシルーグリシンである請求項 1 2 記載の水性製剤。

【請求項 1 4】 請求項 1 乃至 1 3 のいずれか一に記載の水性製剤を凍結乾燥してなる医薬組成物。

【請求項 1 5】 請求項 1 4 記載の医薬組成物を水性溶媒に溶解してなる注射用水性製剤。

【発明の詳細な説明】

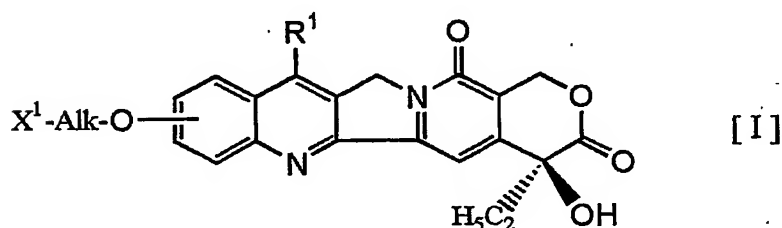
【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れた抗腫瘍作用を示すカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を含有してなる水性製剤、当該水性製剤を凍結乾燥してなる医薬組成物または該医薬組成物の製法に関する。更に詳しくは、本発明は、一般式 [I] :

【0 0 0 2】

【化 2】



【0 0 0 3】

(式中、 $R^1$ は置換または非置換低級アルキル基、 $X^1$ は式： $-NHR^2$  ( $R^2$ は水素原子または低級アルキル基を表す) または $-OH$ で示される基。Alkは酸素原子が介在していることもある直鎖または分枝鎖アルキレン基を表す)

で示される化合物とカルボキシル基を有する多糖類とがアミノ酸またはペプチドを介して結合してなるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を含有してなる注射用水性製剤であって、pHが5以上8以下に調整されてなる水性製剤、或いは該水性製剤を凍結乾燥してなる医薬組成物またはその製法に関する。

【0 0 0 4】

【従来の技術】

本発明にかかるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩は、各種腫瘍に対して優れた抗腫瘍作用を示し、とりわけ固形腫瘍（例えば、肺癌、子宮癌、卵巣癌、乳癌、消化器癌（大腸癌、胃癌等））に対して優れた治療効果を

奏する薬剤である。また、当該化合物は、通常、溶液、懸濁液、エマルジョン等の水性液剤として非経口的（例えば、静脈注射）に投与され得ることが知られている（特開平 1 0 - 7 2 4 6 7）。

#### 【 0 0 0 5 】

##### 【発明が解決しようとする課題】

上記カンプトテシン誘導体は、一般式 [ I ] で示されるカンプトテシン化合物（活性本体）と多糖類（カルボキシメチル化されたデキストランまたはプルラン等）とがスパーサ（アミノ酸またはペプチド）を介して結合した構造を有しており、該カンプトテシン誘導体は、水性製剤とした場合、調製工程中或いは保存中に、スパーサ部位或いは多糖類部分の加水分解等が生じることが少なくない。多糖類部分が加水分解された場合、該カンプトテシン誘導体の平均分子量の低下および分子量分布幅の増大を生じることとなるが、このような分子量変化は、当該薬剤の薬物動態に好ましくない影響を与えかねない。また、スパーサが加水分解されると、無視できない量の活性薬物（カンプトテシン化合物 [ I ] ）が調製時に遊離することもあり、これは治療効果や副作用の面から好ましくない。従って、前記カンプトテシン誘導体 [ I ] を含有する水性製剤の開発に際しては、調製時および保存中の薬物安定性に優れた水性製剤を見出す必要があった。

#### 【 0 0 0 6 】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記のような問題点を解決するために鋭意検討した結果、本発明にかかるカンプトテシン誘導体を含有する水性製剤を調製するに際し、当該水性液剤の pH を 5 以上 8 以下に調整することにより、安定性に優れた水性製剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

#### 【 0 0 0 7 】

即ち、本発明は、前記一般式 [ I ] で示されるカンプトテシン化合物とカルボキシル基を有する多糖類とがアミノ酸またはペプチドを介して結合してなるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を含有してなる注射用水性製剤であって、pH が 5 以上 8 以下に調整されてなる水性製剤を提供するものである。

## 【0008】

加えて、本発明者らは、上記水性製剤を凍結乾燥してなる医薬組成物についても、その調製工程中および保存中において薬物の安定性に優れていることを見出している。即ち、本発明は、当該医薬組成物をも提供するものである。

## 【0009】

## 【発明の実施の形態】

本発明にかかるカンプトテシン誘導体としては、特開平10-72467記載のもの、即ち、前記一般式〔I〕で示されるカンプトテシン化合物とカルボキシル基を有する多糖類とがアミノ酸またはペプチドを介して結合してなるカンプトテシン誘導体をいずれも使用することができる。具体的には、カルボキシメチル化されたデキストランまたはプルラン等の如き多糖類のカルボキシル基の一部または全部とアミノ酸またはペプチド（例えば、2～5個のアミノ酸からなるペプチド等）のアミノ基とが酸アミド結合し、当該アミノ酸またはペプチドにおけるカルボキシル基の一部または全部と化合物〔I〕の基 $X^1$ とが酸アミド結合またはエステル結合してなるカンプトテシン誘導体が挙げられる。

## 【0010】

より具体的には、多糖類のカルボキシル基の一部または全部とアミノ酸またはペプチドのN末端アミノ基とが酸アミド結合し、当該アミノ酸またはペプチドにおけるC末端カルボキシル基と化合物〔I〕の $X^1$ とが酸アミド結合またはエステル結合してなるカンプトテシン誘導体が挙げられる。

## 【0011】

一般式〔I〕で示される化合物における各置換基は、次の基を含む。 $R^1$ 及び $X^1$ が式： $-NHR^2$ である場合、 $R^2$ における低級アルキル基としては、炭素数1～4個のアルキル基があげられ、 $R^1$ における低級アルキル基上の置換基としては、保護されていてもよい水酸基、メルカプト基、アミノ基等（例えば、アルキル基またはアシル基で保護されていてもよい）があげられる。 $A_{1k}$ は酸素原子が介在していてもよい炭素数1～6個の直鎖または分枝鎖アルキレンが挙げられる。

## 【0012】

本発明にかかる多糖類としては、本来的にその分子中にカルボキシル基を含む多糖類（例えば、ヒアルロン酸、ペクチン酸等）と、本来的にカルボキシル基を有しない多糖類（例えば、プルラン、デキストラン等）にカルボキシル基を導入したもの（例えば、カルボキシメチル化プルラン、カルボキシメチル化デキストラン等）を含む。これらのうち、カルボキシメチル化デキストラン（例えば、カルボキシメチル化度が0.3以上0.8以下のもの）がとりわけ好ましい。また、その平均分子量は20,000～400,000、とりわけ50,000～150,000の範囲にあるものが更に好ましい。

## 【0013】

好ましいカンプトテシン誘導体の具体例としては、 $R^1$ が炭素数1乃至6個の非置換低級アルキル基であり、 $X^1$ がアミノ基、Alkが炭素数1～6個の酸素原子が介在しない直鎖アルキレン基であり、多糖類がカルボキシメチル化されたデキストランまたはプルランであり、ペプチドが2～5個のアミノ酸からなるペプチドであるものがあげられる。

## 【0014】

上記のうち、更に好ましいカンプトテシン誘導体の具体例としては、 $R^1$ がエチル基であり、式： $X^1-Alk-O-$ で示される基が3-アミノプロピルオキシ基であって、かつカンプトテシン骨格10位に結合しているカンプトテシン化合物【I】と、カルボキシル基を導入したデキストランとが、グリシルーグリシルーLまたはD-フェニルアラニルーグリシン、グリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシルーグリシン、グリシルーグリシルーグリシルーグリシルーグリシン、LまたはD-フェニルアラニルーグリシン及びLまたはD-ロイシルーグリシンから選ばれるペプチドを介して結合してなるカンプトテシン誘導体があげられる。

## 【0015】

上記カンプトテシン誘導体のうち、ペプチドがグリシルーグリシルーグリシンであるものがとりわけ好ましい。

## 【0016】

本発明にかかるカンプトテシン誘導体の薬理的に許容し得る塩としては、ナト



リウム塩、カリウム塩の如きアルカリ金属塩、カルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩、アルギニン塩、リジン塩の如きアミノ酸塩等があげられる。

【 0 0 1 7 】

本発明の水性製剤は、例えば、（１）前記したカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩の適当量を、所望により、他の配合成分（例えば、緩衝剤、安定化剤等の製剤用添加物）とともに、注射用蒸留水等の水性溶媒に溶解し、（２）適当な pH 調整剤（例えば、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウム、等）で当該水溶液等の pH を 5 以上 8 以下、好ましくは 5 以上 7. 5 以下、より好ましくは 5 以上 7 以下、とりわけ好ましくは、6 以上 7 以下に調整し、次いで、（３）所望の薬物濃度になるよう注射用蒸留水等で希釈した後、当該水溶液をメンブランフィルター等でろ過して不溶物（パイロジェン等）を除去し、次いで（４）ろ液を密閉可能なガラス容器等へ充填した後、滅菌処理することにより、製することができる。

【 0 0 1 8 】

本発明の水性製剤におけるカンプトテシン誘導体又はその薬理的に許容し得る塩の配合量は、特に限定されるものではないが、1 % (w/v) 乃至 20 % (w/v)、好ましくは、1 % (w/v) 乃至 10 % (w/v) とすることができる。

【 0 0 1 9 】

本発明の水性製剤へ配合するための緩衝剤としては、例えば、クエン酸、クエン酸アルカリ金属（クエン酸ナトリウム等）、酢酸、酢酸アルカリ金属（酢酸ナトリウム等）及びリン酸二水素アルカリ金属（リン酸二水素ナトリウム等）から選ばれる 1 以上の緩衝化剤を適宜組合せて使用することができる。好ましい緩衝剤の組合せとしては、例えば、クエン酸とクエン酸ナトリウム、クエン酸とリン酸二水素ナトリウム、または酢酸と酢酸ナトリウムがあげられ、とりわけ好ましい組合せとしては、例えば、クエン酸とクエン酸ナトリウム等があげられる。また、本発明の水性製剤における当該緩衝剤のイオン強度は、例えば、0. 01 ~ 0. 6 とすることができ、より好ましくは 0. 01 ~ 0. 3、とりわけ 0. 05 ~ 0. 2 とするのが好ましい。

## 【 0 0 2 0 】

本発明の水性製剤及びそれを凍結乾燥してなる医薬組成物には、上記した成分以外にも、注射剤に使用し得る慣用の製剤用添加物を適宜配合することができる。このような製剤用添加物としては、例えば、賦形剤（乳糖、ショ糖、マンニトール、デキストラン、マルトース、トレハロース等）、溶解補助剤（ポリソルベート 8 0 等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、HCO-60等のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル、スパン 8 0 等のソルビタン脂肪酸エステル等）、安定化剤（炭酸ナトリウムの如き炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウムの如き炭酸水素アルカリ金属等）、抗酸化剤（塩酸システイン、トコフェロール、アスコルビン酸等）、等張化剤（グリセリン、グルコース等）、保存剤（チメロサル、エタノール、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、パラオキシ安息香酸アルキルエステル（パラオキシ安息香酸ブチル等）等）等があげられる。

## 【 0 0 2 1 】

賦形剤の使用量としては、例えば、カンプトテシン誘導体 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩に対して 1 0 % ~ 1 0 0 % とすることができる。

## 【 0 0 2 2 】

溶解補助剤の使用量としては、例えば、カンプトテシン誘導体 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩に対して 0 . 1 % ~ 1 0 % とすることができる。安定化剤の使用量としては、例えば、カンプトテシン誘導体 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩に対して 0 . 1 % ~ 1 0 % とすることができる。抗酸化剤の使用量としては、例えば、カンプトテシン誘導体 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩に対して 0 . 1 % ~ 1 0 % とすることができる。等張化剤の使用量としては、例えば、本発明の水性製剤全量に対して 0 . 0 1 % ~ 1 % とすることができる。保存剤の使用量としては、例えば、本発明の水性製剤全量に対して 0 . 0 0 1 % ~ 0 . 2 % とすることができる。

## 【 0 0 2 3 】

本発明の医薬組成物は、前記の如くして調製した水性製剤を滅菌したアンプル、バイアル、シリンジ等の剛性容器に充填し、慣用の方法に従って凍結乾燥する

ことにより製造することができる。

【0024】

容器に充填する水性製剤の量は、例えば、当該容器の内容積の5～50% (V/V)、とりわけ、10～25% (V/V) とするのが好ましい。

【0025】

凍結乾燥の外温は-50～60℃、とりわけ、-50～40℃の範囲が好ましく、溶媒成分を昇華させる圧力は0.01～0.2 Torr、とりわけ、0.01～0.1 Torrの範囲が好ましい。また、凍結乾燥の速度は、凍結乾燥する水性液剤の組成、凍結温度、溶媒昇華時の圧力等の調整により、凍結体から溶媒成分の昇華する表面1 cm<sup>2</sup>当たり、1時間に10 μL～100 μL、とりわけ、30 μL～60 μLの溶媒（液体換算）が昇華するように調整するのが好ましい。

【0026】

なお、本発明の水性製剤を凍結乾燥するに際しては、マンニトール、デキストラン、該水性製剤に予め、塩化アルカリ金属塩（塩化リチウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、塩化アルカリ土類金属塩（塩化マグネシウム、塩化カルシウム等）および硫酸アルカリ金属塩（硫酸リチウム、硫酸カリウム、硫酸ナトリウム等）から選ばれる1以上の塩を添加しておくことにより、凍結乾燥時の容器破損を防止・抑制することができる。この場合、好ましい塩としては、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム等があげられる。本発明の水性液剤への当該塩の添加量は、配合薬物（重量）に対して0.01～10%、とりわけ0.1～5%とするのが好ましい。

【0027】

なお、本発明の水性製剤および該水性製剤を凍結乾燥して得られる医薬組成物を保存する際には、とりわけ、遮光可能な密閉容器中で保存するのが好ましい。

【0028】

上記の如くして得られる本発明の水性製剤は、調製工程中又は保存中における薬物（カンプトテシン誘導体）の安定性に優れるという特長を有し、注射剤として患者にそのまま投与することができる。当該水性製剤の投与量は、患者の年齢、体重、状態等によっても異なるが、通常1日当たり、カンプトテシン化合物〔

I] (基 $X^1$ が $-NHR^2$ である場合には、塩酸塩) に換算して、 $0.02 \sim 50 \text{ mg} / \text{kg}$ 、とりわけ $0.1 \sim 10 \text{ mg} / \text{kg}$ となるような範囲で投与するのが好ましい。

【0029】

また、当該水性製剤を凍結乾燥して得られる医薬組成物も、凍結乾燥工程を含めた調製工程中又は保存時の薬物の安定性に優れるという特長を有し、用時調製型注射用医薬製剤として有用である。

【0030】

以下、実施例によって、更に本発明を詳細に説明する。

【0031】

【実施例】

実施例 1

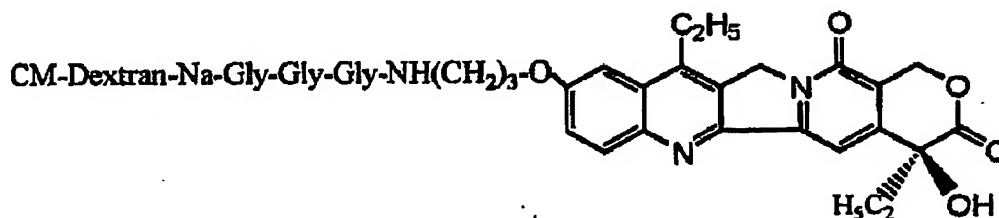
(カンプトテシン誘導体含有水性製剤の調製)

第 1 表記載の処方にて下記薬物水溶液を調製し、メンブランフィルター（ミリポア社製タイプ GS、孔径  $0.22 \mu\text{m}$ ）を用いてろ過した後、ろ液  $1 \text{ mL}$  ずつを  $3 \text{ mL}$  容のガラスアンプルに封入した。各アンプルは  $100^\circ\text{C}$  で  $15$  分間蒸気滅菌した。

配合薬物：

【0032】

【化 3】



【0033】

(特開平 10-72467 の実施例 84 記載のカンプトテシン誘導体)

【0034】

【表1】

第1表

処方番号	比較例	本発明の水溶性製剤			
		1	2	3	4
薬 物 (g)		0.4			
リン酸二ナトリウム (g)	0.110	0.147	0.180	0.213	0.245
クエン酸	0.118	0.093	0.071	0.047	0.023
0.4Mリン酸二ナトリウム水溶液	適 量	適 量			
0.2Mクエン酸水溶液	適 量	適 量			
塩化ナトリウム (g)	0.771	0.771			
注射用水	適 量	適 量			
全 量	100mL	100mL			
pH	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0

【0035】

(水性製剤の安定性)

上記の如くして得られる水性製剤を、各種保存条件（60℃で20日間、50℃で30日間又は40℃で20日間）で保存し、配合薬物の安定性（薬物の平均分子量及び分子量分布幅、並びに活性カンプトテシン化合物の遊離量）を調べた。結果は下記第2表の通りである。なお、配合薬物の平均分子量は、GPC-多角度光散乱検出法（HALLS法）によって求め、平均分子量分布幅は、次の式により算出した。

【0036】

【式1】

平均分子量分布幅 = 重量平均分子量 (MW) / 数平均分子量 (MN)

【0037】

【表 2】

第 2 表

処方番号	pH	保存条件	平均分子量	平均分子量分布幅
本発明処方 1	5.0	調製時	138,900	1.195
		60℃×20 日	125,800	1.183
本発明処方 2	6.0	調製時	129,100	1.169
		60℃×20 日	131,200	1.177
本発明処方 3	7.0	調製時	131,400	1.191
		60℃×20 日	131,400	1.186
本発明処方 4	8.0	調製時	130,900	1.202
		60℃×20 日	127,000	1.195
比較例 1	4.0	調製時	129,800	1.200
		60℃×20 日	110,100	1.720

【 0 0 3 8 】

【表 3】

第 3 表

処方番号		pH	活性カンプトテシン化合物の遊離量 (%) *			
			調製時	60℃×20 日	50℃×30 日	40℃×20 日
本発明の水性製剤	処方 1	5.0	3.08	13.15	9.17	10.60
	処方 2	6.0	1.67	8.12	5.83	5.53
	処方 3	7.0	1.48	14.53	6.60	6.52
	処方 4	8.0	1.93	17.32	8.31	7.95
比較例 1		4.0	13.81	23.73	24.84	27.33

【 0 0 3 9 】

\* : 活性カンプトテシン化合物とは、次式で示される化合物を意味し、次の条件

で定量した（以下、同じ）。

定量法：試料溶液を0.2Mギ酸-ギ酸アンモニウム緩衝液で200倍希釈後、当該希釈溶液0.4mLに内部標準0.1mLを加えて混合し、混合液をメンブレンフィルター（孔径；0.45 $\mu$ m）でろ過して定量用検体を調製し、下記条件での高速液体クロマトグラフィー（HPLC）にて定量した。

【0040】

なお、各試料中の活性カンプトテシン化合物の遊離量（%）は、冷所保存試料に10倍量の6N塩酸を加え、100℃で4時間加熱処理して得られる溶液中の活性カンプトテシン化合物の遊離量を100%として算出した。

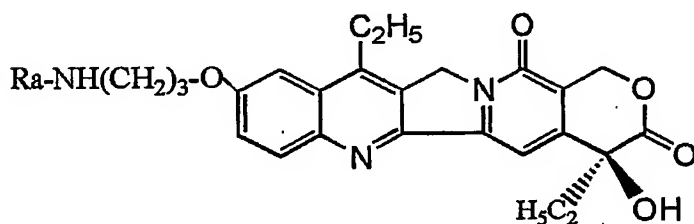
HPLC条件：

- ・カラム：Inertsil ODS（GLサイエンス社製）
- ・移動相：35mMギ酸-ギ酸アンモニウム緩衝液（pH3）／アセトニトリル＝80／20 流速：1.0mL/min
- ・カラム温度：40℃
- ・検出器：蛍光検出器（Ex＝360nm、Em＝420nm）

活性カンプトテシン化合物：

【0041】

【化4】



【0042】

（式中、Raは水素原子、Gly-、Gly-Gly-又はGly-Gly-Gly-を表す。）

上記の結果から、本発明の水性製剤（pH5～8）においては、pH4の比較例の水性製剤に比較して、配合薬物の平均分子量の減少が小さく、また同薬物の分子量分布幅の増大が抑制されることがわかる。このことから、本発明の水性製剤においては、配合薬物の分解（デキストラン分子鎖の分解）が抑制されること

、並びにスパーサ部位の分解に基づく活性カンプトテシン化合物の遊離を抑制できることがわかる。

## 実施例 2

### (凍結乾燥製剤の調製)

実施例 1 と同一の薬物を用い、第 4 表記載の処方にて薬物水溶液を調製し、メンブランフィルター（ミリポア社製タイプ GS、孔径 0. 2 2  $\mu$  m）を用いてろ過した。当該ろ液 2 m L ずつを 1 3 m L 容の無色ガラスバイアルに封入した後、凍結乾燥（予備凍結：- 5 0  $^{\circ}$  C  $\times$  3 時間、一次乾燥：2 0  $^{\circ}$  C  $\times$  3 0 時間、二次乾燥：6 0  $^{\circ}$  C  $\times$  6 時間）することにより、凍結乾燥医薬組成物を調製した。

【0 0 4 3】

【表 4】

第 4 表

処方番号	比較例		本発明の水性製剤			
	A	B	1	2	3	4
薬 物 (g)	5.0					
リン酸二ナトリウム (g)	0.0059	0.110	0. 147	0. 180	0. 213	0. 245
クエン酸	0. 153	0.118	0. 093	0. 071	0. 047	0. 023
0.4M リン酸二ナトリウム水溶液	適 量		適 量			
0.2M クエン酸水溶液	適 量		適 量			
注射用水	適 量		適 量			
全 量	100m L		100m L			
p H	3. 0	4.0	5. 0	6. 0	7. 0	8. 0

【0 0 4 4】

### (凍結乾燥医薬組成物の安定性)

上記の如くして得られる凍結乾燥医薬組成物を、6 0  $^{\circ}$  C で 2 0 日間保存し、当該医薬組成物の安定性（色調変化、再溶解時の不溶物の有無、配合薬物の分子量分布、並びに活性化合物の遊離量、）を調べた。結果を下記第 5 表に示す。

【0 0 4 5】



【表 5】

第5表 (その1)

[不溶物の有無]

処方番号	比較例		本発明の水溶性製剤			
	A	B	1	2	3	4
色調変化	なし (黄色)	なし (淡 黄緑色)	なし (淡黄緑色)			
再溶解時の 状態	不溶物 有り	僅かに 不溶物 有り	不溶物なし			
再溶解時の pH	3.0	4.1	5.1	6.1	7.1	8.1

【0046】

【表 6】

第5表 (その2)

[配合薬物の平均分子量及び分子量分布幅の変化]

処方番号	pH	保存条件	平均分子量	平均分子量分布幅
本発明処方 1	5.0	調製時	135,400	1.144
		60℃×20 日	128,700	1.145
本発明処方 2	6.0	調製時	132,800	1.145
		60℃×20 日	128,500	1.140
本発明処方 3	7.0	調製時	130,600	1.143
		60℃×20 日	128,300	1.147
本発明処方 4	8.0	調製時	129,800	1.144
		60℃×20 日	131,100	1.128
比較例 A	3.0	調製時	132,900	1.120
		60℃×20 日	150,300	1.280
比較例 B	4.0	調製時	135,100	1.134
		60℃×20 日	138,100	1.209

【0047】

【表 7】

第 5 表 (その 3)

[活性化化合物の遊離量]

処方番号		pH	活性化化合物の遊離量 (%) (保存条件: 60℃×20 日)
本発明の 水性製剤	処方 1	5.0	< 0. 3
	処方 2	6.0	< 0. 3
	処方 3	7.0	< 0. 3
	処方 4	8.0	< 0. 3
比較例 A		3.0	0. 7 6
比較例 B		4.0	0. 4 8

【0 0 4 8】

## 実施例 3

(凍結乾燥医薬組成物の調製)

実施例 1 と同じ薬物 (1 0 g)、クエン酸 1 水和物 (0. 4 2 g) および塩化ナトリウム (5 0 0 m g) を注射用蒸留水 1 0 0 m L に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム溶液にて pH を 5. 0 に調整し、全量を注射用蒸留水にて 2 0 0 m L とする。当該水溶液をメンブランフィルター (ミリポア社製タイプ GS、孔径 0. 2 2  $\mu$  m) を用いてろ過した後、ろ液 2 m L ずつを 3 m L 容の無色ガラスアンプルに充填する。各アンプルを常法により凍結乾燥することにより、調製型凍結乾燥製剤 (本発明の製剤) を調製する。

【0 0 4 9】

比較例として、実施例 1 で使用した薬物と同じ薬物 (1 0 g) およびクエン酸 1 水和物 (0. 4 2 g) を注射用蒸留水 1 0 0 m L に溶解し、当該溶液を前記と同

様に処理して用時調製型凍結乾燥製剤（塩化ナトリウム無添加製剤）を調製する。

#### 【0050】

上記の如くして調製した本発明の凍結乾燥製剤および比較例の凍結乾燥製剤につき、容器（ガラス製アンプル）の破損状況を調べた。結果を下記第6表に示す。

#### 【0051】

【表8】

第6表

	破損本数 (100 本当たりの破損本数)
本発明の凍結乾燥製剤	0
比較例の凍結乾燥製剤	40

#### 【0052】

##### 実施例4

##### （凍結乾燥医薬製剤の調製）

実施例1で使用した薬物と同じ薬物（5 g）、クエン酸1水和物（0.093 g）、無水リン酸二ナトリウム（0.147 g）および塩化ナトリウム（50 mg）を注射用蒸留水50 mLに溶解し、0.4 Mリン酸二ナトリウム水溶液または0.2 Mクエン酸水溶液にてpHを5.0に調整し、全量を注射用蒸留水にて100 mLとする。当該水溶液をメンブランフィルター（ミリポア社製タイプGS、孔径0.22 μm）を用いてろ過した後、ろ液20 mLずつを100 mL容のガラス製バイアルに充填する。各バイアルを常法の凍結乾燥工程に付すことにより、用時調製型凍結乾燥製剤を得る。

##### 実施例5

##### （凍結乾燥医薬組成物の調製）

実施例1と同じ薬物（5 g）、クエン酸1水和物（0.093 g）、ショ糖（5 g）および塩化ナトリウム（50 mg）を注射用蒸留水50 mLに溶解し、1 M

水酸化ナトリウム水溶液にて pH を 6.0 に調整し、全量を注射用蒸留水にて 100 mL とする。当該水溶液をメンブランフィルター（ミリポア社製タイプ GS、孔径 0.22  $\mu$ m）を用いてろ過した後、ろ液 20 mL ずつを 100 mL 容のガラス製バイアルに充填する。各バイアルを常法の凍結乾燥工程に付すことにより、用時調製型凍結乾燥製剤を得る。

【 0 0 5 3 】

【発明の効果】

本発明の水性製剤及びそれを凍結乾燥して得られる医薬組成物は、それらの製造、流通、保存のいずれの段階においても、配合薬物（カンプトテシン誘導体）の分解が少ないという優れた効果を奏する。

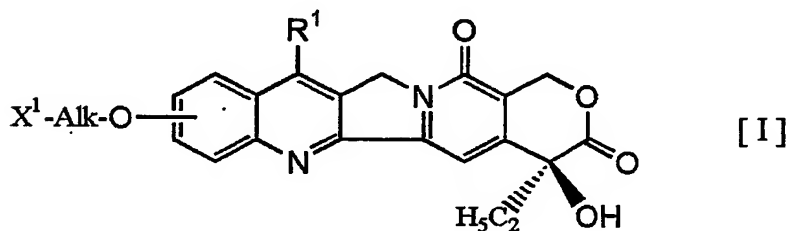
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗腫瘍薬として有用なカンプトテシン誘導体を含む水性製剤及びそれを凍結乾燥してなる用時調製型医薬組生物を提供する。

【解決手段】 一般式 [I] :

【化1】



(式中、 $R^1$ は置換または非置換低級アルキル基、 $X^1$ は式： $-NHR^2$  ( $R^2$ は水素原子または低級アルキル基を表す) または $-OH$ で示される基、Alkは酸素原子が介在していることもある炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖アルキレン基を表す) で示される化合物とカルボキシル基を有する多糖類とがアミノ酸またはペプチドを介して結合してなるカンプトテシン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩を含有してなる水性製剤であって、pHが5以上8未満に調整されてなる水性製剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-112864
受付番号	50200549499
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 4月17日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 4月16日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002956]

1. 変更年月日 1990年 9月20日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

氏 名 田辺製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**